

## Commentary

### [Recommendations for further revisions to improve the International Agency for Research on Cancer \(IARC\) Monograph program](#)

Julie E. Goodman, David B. Mayfield, Richard A. Becker, Suzanne B. Hartigan, Neeraja K. Erraguntla

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
<p>In 2019, the International Agency for Research on Cancer (IARC) "Preamble to the IARC Monographs" expanded guidance regarding the scientific approaches that should be employed in its monographs. These amendments to the monograph development process are an improvement but still fall short in several areas. While the revised Preamble lays out broad methods and approaches to evaluate scientific evidence, there is a lack of specificity with regard to how IARC Working Groups will conduct consistent evaluations in a standardized, objective, and transparent manner; document systematic review and evidence integration actions, and substantiate how these actions and decisions inform the ultimate classifications. Furthermore, no guidance is provided to ensure Working Groups consistently incorporate mechanistic evidence in a robust manner using a defined approach</p>	<p>2019 年、国際がん研究機関(IARC)の「IARC モノグラフの前書き」は、そのモノグラフで採用すべき科学的アプローチに関するガイダンスを拡大しました。モノグラフ開発プロセスのこれらの修正は改善されていますが、いくつかの分野ではまだ不十分です。改訂されたプリアンブルでは、科学的証拠を評価するための幅広い方法とアプローチが示されていますが、IARC ワーキンググループが標準化された客観的かつ透明な方法で一貫した評価を実施する方法に関して特異性が不足しています。体系的なレビューと証拠統合アクションを文書化し、これらのアクションと決定が最終的な分類にどのように通知するかを実証します。さらに、作業モードに関する 21 世紀の知識のコンテキストで定義されたアプローチを使用して、ワーキンググループが堅牢な方法で機械的証拠を一貫して組み込むことを保証するガイダンスは提供されません。ワーキンググループの結論は、外部の独立した科学的ピアレビューの対象にもなりません。研究の質を評価、提示、伝達するための手順の継続的な改善と近代化、および証拠に基づく意思決定の実施とピアレビューに使用される方法は、ワーキンググループのメンバー、IARC モノグラフプログラム、および国際規制に利益をもたらしますモノグラフに依存するコミュニティと一般市民。</p>

# Google translation/AETC Trial

in the context of 21st century knowledge of modes of action. Nor are the conclusions of the working groups subjected to outside, independent scientific peer review. Continued improvements and modernization of the procedures for evaluating, presenting, and communicating study quality, and in the methods used to conduct and peer-review evidence-based decision making will benefit the Working Group members, the IARC Monographs Programme overall, and the international regulatory community and public who rely upon the monographs.

## Discussion

### Is there a rationale for direct dosing of chemicals to nursing pups in the EOGRTS (OECD 443)?

Josje Arts, Manon Beekhuijzen

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
In OECD guideline 443 – Extended One Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS) – to be used for testing industrial and agrochemicals, it has been indicated that careful consideration of benefits and disadvantages should be made prior to conducting direct-dosing studies in nursing pups. Nursing pups will not be directly dosed in dietary and drinking water studies whereas in oral gavage studies this possibility exists. Besides	OECD ガイドライン 443 –拡張 1 世代生殖毒性試験 (EOGRTS)–産業および農薬のテストに使用するために、子犬への直接投与試験を実施する前に、メリットとデメリットを慎重に検討する必要があることが示されています。授乳の子犬は、食事および飲用水の研究では直接投与されませんが、強制経口投与の研究では、この可能性が存在します。直接曝露および母乳による曝露による挿管外傷および過剰投与のリスクに加えて、直接投与は、投与経路の選択に応じて、化学物質の異なる危険評価につながる可能性があります。さらに、工業用または農薬が工業用または職業用の環境でのみ使用される場合、新生児が直接曝露

# Google translation/AETC Trial

the risk of intubation trauma and overdosing due to direct exposure and exposure via the mother's milk, direct dosing could lead to a different hazard assessment of chemicals depending on the choice of the route of administration. In addition, in case of industrial and agrochemicals used in industrial or professional settings only, there will never be direct exposure of newborns. Moreover, direct dosing of nursing pups is an artificial, non-physiological, route of exposure and as such it would hamper risk assessment. It should therefore only be considered in exceptional cases and justified on a case-by-case approach.	されることは決してありません。さらに、授乳の子への直接投与は、人為的で非生理学的な暴露経路であり、そのため、リスク評価を妨げます。したがって、例外的なケースでのみ検討し、ケースバイケースのアプローチで正当化する必要があります。
--	---

## Discussion

### [The limitations of using the NTP chronic bioassay on vanadium pentoxide in risk assessments](#)

Judith A. MacGregor, David J. White, Amy Lavin Williams

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
Regulatory interest in assessing the health effects of vanadium compounds is hindered by the limited chronic toxicity data available. The National Toxicology Program (NTP) conducted a robust chronic inhalation bioassay of crystalline vanadium pentoxide ( $V_2O_5$ ), but this study has noteworthy limitations. Multiple dose range-finding studies were conducted at two	バナジウム化合物の健康への影響を評価する規制上の関心は、入手可能な慢性毒性データに限られているために妨げられています。国家毒性プログラム(NTP)は、結晶性五酸化バナジウム( $V_2O_5$ )の強力な慢性吸入バイオアッセイを実施しましたが、この研究には注目すべき制限があります。複数の線量範囲検索研究が2つの別々の研究所で行われ、両方の種で肺の病理学(炎症)に実験室間の違いがあり、複雑な用量選択が行われた可能性が示された。マウスでは、唯一の組織病理学(炎症と腫瘍)は侵入部位で

# Google translation/AETC Trial

<p>separate laboratories that showed cross-laboratory differences in lung pathology (inflammation) in both species and likely complicated dose-selection. In mice, the only tissue pathology (inflammation and tumors) was at the site of entry, the respiratory system. Although significantly different from control, because lung tumor incidences were at a maximal level across all concentrations tested, the ability to extrapolate risks to the public is problematic. In rats, lung inflammation and vanadium lung burdens were comparable to those of mice, but lung tumorigenicity was not substantiated, further raising questions about appropriate species extrapolation. Open questions also exist regarding test material chemical characterization, as the laboratory relied on vanadium measurement in test chambers as a surrogate for <math>V_2O_5</math>. In sum, the NTP <math>V_2O_5</math> study does not provide an appropriate dataset for purposes of classification and risk assessment. Additional repeat exposure studies of vanadium compounds are needed and recommendations for future studies are provided.</p>	<p>ある呼吸器系でした。コントロールとは有意に異なりますが、肺腫瘍の発生率はテストしたすべての濃度で最大レベルであったため、公衆へのリスクを推定する能力には問題があります。ラットでは、肺の炎症とバナジウムの肺の負担はマウスのそれと同等でしたが、肺の腫瘍形成性は実証されておらず、適切な種の外挿についてさらに疑問が提起されました。実験室は <math>V_2O_5</math> の代理としてテストチャンバー内のバナジウム測定に依存していたため、テスト材料の化学的特性に関する未解決の問題も存在します。要するに、NTP <math>V_2O_5</math> 研究は分類とリスク評価の目的に適したデータセットを提供していません。バナジウム化合物の追加の反復暴露研究が必要であり、将来の研究のための推奨事項が提供されています。</p>
---	--

## Regular Articles

[Role of Diosmin in protection against the oxidative stress induced damage](#)

# Google translation/ AETC Trial

## by gamma-radiation in Wistar albino rats

Shahenda Mahgoub, Anas O. Sallam, Hazem K.A. Sarhan, Amal A.A. Ammar, Sameh H. Soror

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
<p>The benchmark of this study is to evaluate the radio protective efficiency of diosmin, a natural citrus flavone of hesperidin derivative on radiation-induced damage in wistar albino rats. Rats orally administered two diosmin doses (100 and 200 mg/kg body wt.) for a month (every other day) prior to exposure to high gamma radiation single dose (8Gy) or cumulative dose (10Gy). To evaluate the radio protective efficiency of diosmin various biochemical estimations, histopathological alterations as well as comet assay and caspase-3 activity for assessment of apoptosis were performed. Results indicated that radiation-induced decline in the levels of antioxidant parameters (SOD and GSH), increased lipid peroxidation, DNA damage and apoptosis were improved by pre-administration of diosmin. Diosmin dose (200 mg/kg body wt.) restored the antioxidant status to near normal and reduced lipid peroxidation, DNA and tissue damage. These results were confirmed by histopathological examinations, which showed that pre-administration of diosmin protected the</p>	<p>この研究のベンチマークは、ウイスタルアルビノラットの放射線誘発損傷に対するヘスペリジン誘導体の天然柑橘類フラボンであるジオスミンの放射線防護効率を評価することです。ラットは、高ガンマ線の単回線量(8Gy)または累積線量(10Gy)に曝露する前に、1か月(1日おき)に2ジオスミン(100および200 mg / kg 体重)を経口投与しました。ジオスミンの放射線防護効率を評価するために、さまざまな生化学的推定、組織病理学的変化、ならびにアポトーシスの評価のためのコメットアッセイおよびカスパーゼ-3 活性が実施されました。結果は、抗酸化パラメーター(SOD および GSH)のレベルの放射線誘発性低下、脂質過酸化の増加、DNA 損傷およびアポトーシスがジオスミンの前投与により改善されることを示しました。ディオスミンの用量(200 mg / kg 体重)は、抗酸化物質の状態をほぼ正常に戻し、脂質過酸化、DNA および組織の損傷を減らしました。これらの結果は、病理組織学的検査により確認され、ジオスミンの事前投与が、アルビノラットの肝臓と腎臓をガンマ線照射による損傷から保護することが示されました。したがって、ジオスミンは、ラットの放射線誘発損傷に対する効果的な放射線防護剤である可能性が示されています。さらに、ジオスミン単独で前処理したグループは、生化学的変化や DNA 損傷を示さず、薬物の保護特性を示していました。</p>

# Google translation/ AETC Trial

liver and kidney of albino rats against gamma-irradiation induced damage. Hence, it has been illustrated that diosmin might be an effective radio protector against radiation-induced damage in rats. Moreover, diosmin alone pretreated group did not show any biochemical alterations or DNA damage indicating the protective nature of the drug.	
---	--

## Development of improved QSAR models for predicting the outcome of the *in vivo* micronucleus genetic toxicity assay

Jae Wook Yoo, Naomi L. Kruhlak, Curran Landry, Kevin P. Cross, ... Lidiya Stavitskaya

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
All drugs entering clinical trials are expected to undergo a series of <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> genotoxicity tests as outlined in the International Council on Harmonization (ICH) S2 (R1) guidance. Among the standard battery of genotoxicity tests used for pharmaceuticals, the <i>in vivo</i> micronucleus assay, which measures the frequency of micronucleated cells mostly from blood or bone marrow, is recommended for detecting clastogens and aneugens. (Quantitative) structure-activity relationship [(Q)SAR] models may be used as early screening tools by pharmaceutical companies to assess	臨床試験に参加するすべての薬剤は、国際調和評議会(ICH)S2(R1)ガイダンスで概説されている一連の <i>in vitro</i> および <i>in vivo</i> 遺伝毒性試験を受けることが期待されています。医薬品に使用される標準的な一連の遺伝毒性試験の中で、主に血液または骨髄由来の小核細胞の頻度を測定する <i>in vivo</i> 小核アッセイは、染色体異常誘発物質および異数物質の検出に推奨されます。(定量的)構造活性相関[(Q)SAR]モデルは、医薬品候補の選択中に遺伝毒性リスクを評価するために、製薬会社による早期スクリーニングツールとして使用できます。モデルは、実験データが不十分な場合の証拠の重みの一部として、規制審査中に意思決定支援情報を提供することもできます。本研究では、2つの商用(Q)SARプラットフォームを使用して、マウスでの非独占的な研究結果の最近強化された社内データベースから <i>in vivo</i> 小核モデルを構築し



# Google translation/ AETC Trial

genetic toxicity risk during drug candidate selection. Models can also provide decision support information during regulatory review as part of the weight-of-evidence when experimental data are insufficient. In the present study, two commercial (Q)SAR platforms were used to construct <i>in vivo</i> micronucleus models from a recently enhanced in-house database of non-proprietary study findings in mice. Cross-validated performance statistics for the new models showed sensitivity of up to 74% and negative predictivity of up to 86%. In addition, the models demonstrated cross-validated specificity of up to 77% and coverage of up to 94%. These new models will provide more reliable predictions and offer an investigational approach for drug safety assessment with regards to identifying potentially genotoxic compounds.	ました。新しいモデルの相互検証されたパフォーマンス統計では、最大 74%の感度と最大 86%の負の予測性が示されました。さらに、モデルは最大 77%の交差検証された特異性と最大 94%のカバレッジを示しました。これらの新しいモデルは、より信頼性の高い予測を提供し、潜在的に遺伝毒性のある化合物を特定することに関する薬物安全性評価の調査アプローチを提供します。
--	---

## Phototoxic risk assessment of dermally-applied chemicals with structural variety based on photoreactivity and skin deposition

Yoshiki Seto, Hiroto Ohtake, Hideyuki Sato, Satomi Onoue

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
Combined use of photochemical and pharmacokinetic (PK) data for phototoxic risk assessment was previously proposed, and the system	光毒性リスク評価のための光化学と薬物動態(PK)データの併用が以前に提案され、システムは同じ化学シリーズの化学物質の信頼できる光毒性リスク予測を提供しました。この研究は、最初の試みとして、

# Google translation/AETC Trial

provided reliable phototoxic risk predictions of chemicals in same chemical series. This study aimed to verify the feasibility of the screening system for phototoxic risk assessment on dermally-applied chemicals with wide structural diversity, as a first attempt. Photochemical properties of test chemicals, 2-acetonaphthalene, 4'-methylbenzylidene camphor, 6-methylcoumarin, methyl *N*-methylantranilate, and sulisobenzene, were evaluated in terms of UV absorption and reactive oxygen species (ROS) generation, and PK profiles of the test chemicals in rat skin were characterized after dermal co-application. All test chemicals showed strong UVA/B absorption with molar extinction coefficients of over  $3000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ , and irradiated 2-acetonaphthalene, 6-methylcoumarin, and methyl *N*-methylantranilate exhibited significant ROS generation. Dermally-applied 2-acetonaphthalene and 4'-methylbenzylidene camphor indicated high and long-lasting skin deposition compared with the other test chemicals. Based on the photochemical and PK data, 2-acetonaphthalene was predicted to have potent phototoxic risk. The predicted phototoxic risk of the test chemicals by integration of obtained data was mostly consistent with their *in vivo* phototoxicity observed in rat skin. The screening strategy

幅広い構造の多様性を持つ皮膚に適用された化学物質の光毒性リスク評価のためのスクリーニングシステムの実行可能性を検証することを目的とした。試験化学物質、2-アセトナフタレン、4'-メチルベンジリデンカンファー、6-メチルクマリン、N-メチルアントラニル酸メチル、およびスリゾベンゾンの光化学特性を、UV 吸収および活性酸素種 (ROS) の生成、および試験の PK プロファイルに関して評価しましたラットの皮膚の化学物質は、皮膚の同時適用後に特徴付けられた。すべての試験化学物質は、 $3000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  を超えるモル吸光係数で強い UVA / B 吸収を示し、照射された 2-アセトナフタレン、6-メチルクマリン、および N-メチルアントラニル酸メチルは有意な ROS 生成を示しました。皮膚に適用された 2-アセトナフタレンと 4'-メチルベンジリデンカンファーは、他の試験化学物質と比較して、皮膚に長く持続する沈着を示した。光化学および PK データに基づいて、2-アセトナフタレンには強力な光毒性リスクがあると予測されました。得られたデータの統合による試験化学物質の予測光毒性リスクは、ラットの皮膚で観察された生体内光毒性とほぼ一致していました。光化学および PK データを使用するスクリーニング戦略は、化学物質の光安全性評価に高い予測能力と幅広い適用性を備えています。



# Google translation/ AETC Trial

employing photochemical and PK data would have high prediction capacity and wide applicability for photosafety evaluation of chemicals.

## Rat two-generation reproductive toxicity and teratogenicity studies of a novel coccidiostat – Ethanamizuril

Keyu Zhang, Chunmei Wang, Yang Li, Jun He, ... Feiqun Xue

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
<p>In the current study, to support the safety assessment of ethanamizuril as a new potent anticoccidial agent of triazine compounds, a reproductive toxicity and teratogenic potential assay of ethanamizuril was investigated. Groups of 30 males and 30 females were administered 0, 0.02, 0.1 or 0.2 mg/ml ethanamizuril by gastric incubation through a 10-week prebreed period as well as during mating, gestation, parturition and lactation in any generation. Compared to the control group, no test compound-related changes in copulation index, fertility index, gestation length, litter size, pup weight, pup sex ratio, pup viability, epididymal sperm counts or motility or other functional reproductive measures were noted in any generation, except few significant changes in high dose group in the number of sperm motility at III level in F0 males and the</p>	<p>現在の研究では、エタナミズリルのトリアジン化合物の新しい強力な抗コクシジウム剤としての安全性評価をサポートするために、エタナミズリルの生殖毒性および催奇形性の可能性アッセイが調査されました。30匹のオスと30匹のメスのグループに、10週間の予備飼育期間と、交配、妊娠、出産、および授乳中の胃のインキュベーションにより0、0.02、0.1または0.2 mg / ml エタナミズリルを投与しました。対照群と比較して、交尾指数、生殖能力指数、妊娠期間、同腹子の大きさ、子犬の体重、子犬の性比、子犬の生存率、精巣上体の精子数または運動性または他の機能的生殖指標の試験化合物関連の変化は、どの世代でも認められませんでした、F0雄のIIIレベルでの精子運動性の数およびF1ラットのGD14およびGD21の体重の高用量群での有意な変化はほとんどありません。化合物関連の剖検所見や臓器重量への影響はなかった。病理組織学的検査では、両性の生殖器官を含むあらゆる器官における化合物関連の変化の証拠は示されなかった。結論として、長期強制経口投与による0.2、1.0および2.0 mg / kgのエタナミズリルは、Sprague-Dawleyラットの生殖および実験条件下での子孫の発達能力に影響を与えませんでした。</p>

# Google translation/AETC Trial

body weights of GD14 and GD21 in F1 rats. There were no compound-related necropsy findings or effects on organ weight. Histopathologic examinations revealed no evidence of compound-related changes in any organs including the reproductive organs of both sexes. In conclusion, long-term administrated 0.2, 1.0 and 2.0 mg/kg of ethanamizuril by means of oral gavage did not affect the reproduction of Sprague-Dawley rats and the development ability of their offspring under the experimental conditions.

## Opportunities for use of one species for longer-term toxicology testing during drug development: A cross-industry evaluation

Helen Prior, Paul Baldrick, Sonja Beken, Helen Booler, Ian Kimber

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
An international expert working group representing 37 organisations (pharmaceutical/biotechnology companies, contract research organisations, academic institutions and regulatory bodies) collaborated in a data sharing exercise to evaluate the utility of two species within regulatory general toxicology studies. Anonymised data on 172 drug candidates (92 small molecules, 46 monoclonal antibodies, 15 recombinant proteins, 13 synthetic peptides and 6 antibody-drug	37の組織(製薬/バイオテクノロジー企業、受託研究機関、学術機関、規制機関)を代表する国際的な専門ワーキンググループは、規制の一般的な毒物学研究における2つの種の有用性を評価するためにデータ共有演習で協力しました。172の医薬品候補(92の小分子、46のモノクローナル抗体、15の組換えタンパク質、13の合成ペプチド、6つの抗体-薬物コンジュゲート)に関する匿名データが18の組織から提出されました。分子タイプ全体で1種または2種の使用、一般毒性学研究のパッケージ内での単一種への減少の頻度、および短期および長期研究の両方で各所で特定された標的臓器毒性の比較が決定されました。生物学的製剤の開発に使用される長期毒性研究

# Google translation/AETC Trial

conjugates) were submitted by 18 organisations. The use of one or two species across molecule types, the frequency for reduction to a single species within the package of general toxicology studies, and a comparison of target organ toxicities identified in each species in both short and longer-term studies were determined. Reduction to a single species for longer-term toxicity studies, as used for the development of biologicals (ICH S6(R1) guideline) was only applied for 8/133 drug candidates, but might have been possible for more, regardless of drug modality, as similar target organ toxicity profiles were identified in the short-term studies. However, definition and harmonisation around the criteria for similarity of toxicity profiles is needed to enable wider consideration of these principles. Analysis of a more robust dataset would be required to provide clear, evidence-based recommendations for expansion of these principles to small molecules or other modalities where two species toxicity testing is currently recommended.	のための単一種への削減 (ICH S6(R1) ガイドライン) は 8/133 の薬物候補にのみ適用されましたが、薬物モダリティに関係なく、より多くの可能性がありました。同様の標的臓器毒性プロファイルが短期試験で特定されました。ただし、これらの原則をより広く検討するには、毒性プロファイルの類似性の基準に関する定義と調和が必要です。現在、2 種の毒性試験が推奨されている小分子またはその他のモダリティへのこれらの原則の拡大について、証拠に基づいた明確な推奨事項を提供するには、より堅牢なデータセットの分析が必要です。
---	--

## Comparison of the potential mechanisms for hepatotoxicity of *p*-dialkoxy chlorobenzenes in rat primary hepatocytes for read-across

Shota Nakagawa, Maiko Okamoto, Yuko Nukada, Osamu Morita

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

# Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
<p>Read-across based on only structural similarity is considered to have a risk of error in chemical risk assessment.</p> <p>Under these circumstances, considering biological similarity based on adverse outcome pathways using <i>in vitro</i> omics technologies is expected to enhance the accuracy and robustness of conclusions in read-across. However, due to a lack of practical case studies, key considerations and use of these technologies for data gap filling are not well discussed. Here we extracted and compared the potential mechanisms for hepatotoxicity for structural analogs of <i>p</i>-dialkoxy chlorobenzenes including 1,4-dichloro-2,5-dimethoxybenzene (DDMB), 2,5-dichloro-1,4-diethoxybenzene (DDEB), 2-chloro-1,4-dimethoxybenzene (CDEB), and 1-chloro-2,5-diethoxybenzene (CDEB) using <i>in vitro</i> omics technologies for read-across. To reveal the potential mechanisms for hepatotoxicity, we conducted microarray analysis with rat primary hepatocytes. The results showed that three (DDMB, DDEB, CDEB) of the four chemicals affected similar biological pathways such as peroxisome proliferation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction. Furthermore, these biological pathways are consistent with <i>in vivo</i> hepatotoxicity in the source chemical, DDMB. In contrast, CDEB did not</p>	<p>構造的類似性のみに基づくリードアクロスは、化学物質リスク評価でエラーのリスクがあると見なされます。</p> <p>これらの状況下で、<i>in vitro</i> オミクス技術を使用した有害転帰経路に基づいた生物学的類似性を考慮することで、リードアクロスの結論の精度と堅牢性が向上することが期待されます。ただし、実用的なケーススタディがないため、データギャップを埋めるための重要な考慮事項とこれらの技術の使用については十分に議論されていません。ここで、1,4-ジクロロ-2,5-ジメトキシベンゼン (DDMB)、2,5-ジクロロ-1,4-ジエトキシベンゼン (DDEB) を含む <i>p</i>-ジアルコキシクロロベンゼンの構造類似体の肝毒性の潜在的なメカニズムを抽出して比較しました。2-クロロ-1,4-ジメトキシベンゼン (CDEB) および 1-クロロ-2,5-ジエトキシベンゼン (CDEB) は、<i>in-read-cross</i> の <i>in vitro</i> オミクス技術を使用しています。肝毒性の潜在的なメカニズムを明らかにするために、ラット初代肝細胞を用いてマイクロアレイ分析を実施しました。結果は、4 つの化学物質のうち 3 つ (DDMB、DDEB、CDEB) が、ペルオキシソーム増殖、酸化ストレス、ミトコンドリア機能障害などの類似の生物学的経路に影響することを示しました。さらに、これらの生物学的経路は、元の化学物質、DDMB の <i>in vivo</i> 肝毒性と一致しています。対照的に、CDEB は特定の毒性経路に影響しませんでした。まとめると、これらのデータは、3 つの化学物質 (DDMB、DDEB、CDEB) の肝毒性の潜在的なメカニズムを示し、<i>in-read-cross</i> の <i>in vitro</i> トキシコゲノミクスを使用した化学物質のグルーピングに関する新しい洞察を提供します。</p>

# Google translation/AETC Trial

affect a specific toxicological pathway. Taken together, these data show the potential mechanisms for hepatotoxicity for three chemicals (DDMB, DDEB, CDEB) and provide novel insights into grouping chemicals using <i>in vitro</i> toxicogenomics for read-across.	
--	--

Research article

## [Assessment of the inhibition risk of paris saponins, bioactive compounds from \*Paris polyphylla\*, on CYP and UGT enzymes via cocktail inhibition assays](#)

Han Luo, Yuan Xu, Dongyi Sun, Yi Cheng, ... Xin Wang

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
Paris saponins, also known as polyphyllins, are natural compounds extracted from <i>Paris polyphylla</i> , which have many pharmacological activities, such as anti-inflammation and anti-cancer. In particular, paris saponin I, II, VII and polyphyllin VI are the components of the quality standard for <i>Paris polyphylla</i> . However, the inhibition risk of polyphyllins on cytochrome P450 (CYP) and UDP-glucuronosyltransferases (UGT) remains unclear. Therefore, this report investigated the potential inhibitory effects of paris saponin I, II, VII and polyphyllin VI on the activities of CYP (CYP1A2, CYP2B1, CYP2C11, CYP2D1, CYP2E1 and CYP3A2) and UGT (UGT1A1, UGT1A3, UGT1A6, PROG	パリサポニンとは、ポリフィリンとも呼ばれ、パリポリフィラから抽出された天然化合物であり、抗炎症作用や抗癌作用などの多くの薬理作用があります。特に、パリのサポニン I、II、VII、およびポリフィリン VI は、パリのポリフィラの品質基準の構成要素です。ただし、チトクローム P450 (CYP) と UDP グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 上のポリフィリンの阻害リスクは不明であります。したがって、このレポートは、CYP (CYP1A2、CYP2B1、CYP2C11、CYP2D1、CYP2E1 および CYP3A2) および UGT (UGT1A1、UGT1A3、UGT1AZ3、UGT1ATG、AGT1A6、CYP1A2、CYP2B1、CYP2B1 ) インビトロでのカクテル阻害アッセイによる。CYP の研究では、ポリフィリン VI は 45.2 $\mu$ M の IC50 値でラット肝ミクロソームの CYP2D1 活性に弱い抑制を示したが、パリサポニン VII はそれぞれ 42.0 および 67.7 $\mu$ M の IC50 値で CYP2C11 および CYP2E1 活性を弱く抑制しました。UGT の研究では、4 つのステロイドサポニンのどれも有意な阻害リスクを示しませんでした。結論として、パ

# Google translation/AETC Trial

and AZTG) through cocktail inhibition assays <i>in vitro</i> . In the study of CYP, polyphyllin VI exhibited weak inhibition on CYP2D1 activity in rat liver microsomes with IC <sub>50</sub> value at 45.2 $\mu$ M, while paris saponin VII weakly inhibited CYP2C11 and CYP2E1 activities with IC <sub>50</sub> value at 42.0 and 67.7 $\mu$ M, respectively. In the study of UGT, none of the four steroidal saponins showed significant inhibition risk. In conclusion, paris saponin I, II, VII and polyphyllin VI have very low potential to cause the possible toxicity and drug interactions involving CYP and UGT enzymes, indicating that they are safe enough to take with drugs.	リサポニン I、II、VII およびポリフィリリン VI は、CYP および UGT 酵素が関与する可能性のある毒性および薬物相互作用を引き起こす可能性が非常に低いいため、薬物を摂取するのに十分安全であることを示しています。
--	--

Research article

## Chimeric hemagglutinin supra-seasonal universal influenza vaccine candidates administered sequentially by the intramuscular route are locally and systemically well-tolerated in rabbits

Éric Destexhe, Émilie Grosdidier, Adèle Bouhraoua, Catherine Thirion-Delalande, ...  
Judith Baumeister

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
Sequential intramuscular immunization with chimeric hemagglutinins (cHA) composed of the same conserved HA stalk domain and distinct HA heads is a proposed strategy to produce a supra-seasonal universal influenza vaccine. To evaluate the local tolerance and the local and systemic effects of this	同じ保存された HA 茎ドメインと異なる HA ヘッドで構成されるキメラヘマグルチニン(cHA)による逐次筋肉内免疫は、季節性を超えた普遍的なインフルエンザワクチンを生産するための提案された戦略です。この戦略の局所耐性と局所効果および全身効果を評価するために、2つの研究がウサギで行われた。最初の研究では、cH5 / 1N1 と cH8 / 1N1 を含み、AS01 または AS03 の有無にかかわらず、2つの異なる分割



# Google translation/AETC Trial

<p>strategy, two studies were performed in rabbits. In the first study, two different split virion monovalent cHA vaccines, containing cH5/1N1 and cH8/1N1, with or without AS01 or AS03, were injected at a two-week interval. In the second study, animals were given these vaccines and two weeks later an additional dose of split virion monovalent cHA vaccine containing cH11/1N1, with or without AS01 or AS03. General health status, rectal temperature, local tolerance, ophthalmology, hematology, coagulation, and blood chemistry parameters were monitored. Macroscopic and microscopic evaluations were performed three days after the last dose and after a treatment-free recovery period. The treatment-related changes included body weight loss and food consumption decrease, increases in neutrophil count, C-reactive protein and fibrinogen levels. Microscopic signs of inflammation at the injection sites and immune stimulation of the draining lymph nodes and spleen were also noticed. Most post-injection findings could be linked to the transient inflammation due to the establishment of the desired vaccine-elicited immune response, and were mainly observed in the adjuvanted groups. In conclusion, the sequential administration of different cHA vaccines was locally and systemically well-tolerated in rabbits.</p>	<p>ビリオン一価 cHA ワクチンが 2 週間間隔で注射されました。2 番目の研究では、動物にこれらのワクチンを投与し、2 週間後に、ASH1 または AS03 の有無にかかわらず、cH11 / 1N1 を含むスプリットビリオン 1 価 cHA ワクチンを追加投与しました。一般的な健康状態、直腸温、局所耐性、眼科、血液学、凝固、および血液化学のパラメーターを監視しました。肉眼的および顕微鏡的評価は、最後の投与の 3 日後および無治療の回復期間後に行われた。治療関連の変化には、体重減少と摂食量の減少、好中球数の増加、C 反応性タンパク質およびフィブリノーゲンレベルが含まれます。注射部位の炎症の微視的な兆候と、流入するリンパ節と脾臓の免疫刺激も認められました。ほとんどの注射後の所見は、所望のワクチン誘発免疫応答の確立による一過性の炎症に関連する可能性があり、主にアジュバント投与群で観察されました。結論として、さまざまな cHA ワクチンの連続投与は、ウサギでは局所的および全身的に忍容性が良好でした。</p>
---	---

# Google translation/ AETC Trial

Research article

## Evaluation of the sub-acute toxicity of *Acacia catechu* Willd seed extract in a Wistar albino rat model

Lakshmi Thangavelu, Sri Renukadevi Balusamy, Rajeshkumar Shanmugam, Senthilkumar Sivanesan, ... Haribalan Perumalsamy

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
<p><i>Acacia catechu</i> (<i>A. catechu</i>) or Khair (Hindi) is used in several herbal preparations in the Ayurvedic system of medicine in India. Traditionally, this drug is beneficial against several gastrointestinal and stomach related ailments, and leprosy. The present investigation was carried out to evaluate the sub-acute oral toxicity of the ethanolic extract of <i>A. catechu</i> seeds in Wistar albino rats. Results obtained from the quantitative chemical analysis of <i>A. catechu</i> seed extract were compared with commercially available standards. <i>A. catechu</i> seed extract was administered orally at the doses of 250, 500 and 1000 mg/kg b.w. daily for 28 days. General behavior, bodyweight and mortality were examined during the entire study period. At the end of 28 days, hematological and biochemical parameters along with the relative organ weights were determined. It was observed that the extract did not induce death or any significant changes in the body weight, relative weight of vital</p>	<p>Acacia catechu (<i>A. catechu</i>)または Khair (Hindi) は、インドのアーユルヴェーダ医学のいくつかのハーブ製剤で使用されています。伝統的に、この薬はいくつかの胃腸および胃関連の病気、そしてハンセン病に対して有益です。本研究は、ウイスターアルビノラットにおける <i>A. catechu</i> 種子のエタノール抽出物の亜急性経口毒性を評価するために実施されました。 <i>A. catechu</i> 種子抽出物の定量化学分析から得られた結果は、市販の標準と比較されました。 <i>A. catechu</i> 種子抽出物は、250、500 および 1000 mg / kg 体重の用量で経口投与されました。28 日間毎日。研究期間全体を通して、一般的な行動、体重、死亡率を調べました。28 日の終わりに、相対的臓器重量とともに血液学的および生化学的パラメーターが決定された。抽出物は、死亡、または体重、重要臓器の相対重量、および最大 1000 mg / kg の用量の血液学的パラメーターの有意な変化を誘発しないことが観察されました。植物抽出物の経口投与は、グルコースのレベルに有意な変化をもたらさなかった。さらに、血清中の肝毒性および腎毒性マーカー酵素の活性に有意な変化はありませんでした。 <i>A. catechu</i> の経口投与でも、酸化マーカーのレベルに有意な変化はありませんでした。さらに、生化学的研究からの所見は、組織学的所見と十分に裏付けられていました。</p>

# Google translation/AETC Trial

organs and in hematological parameters for up to a dose of 1000 mg/kg. The oral administration of the plant extract did not produce any significant changes in the levels of glucose. In addition, there were no significant changes in the activity of both hepatotoxic and nephrotoxic marker enzymes in the serum. Oral administration of <i>A. catechu</i> also did not produce any significant changes in the levels of oxidative markers. Furthermore, the findings from the biochemical studies were, well corroborated with the histological findings.	
--	--

Research article

## Acute and repeated dose 28-day oral toxicity of *Chrysobalanus icaco* L. leaf aqueous extract

Natalie Emanuelle Ribeiro, Pedro Silvino Pereira, Tatiane Bezerra de Oliveira, Sandrine Maria de Arruda Lima, ... Teresinha Gonçalves da Silva

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
<i>Chrysobalanus icaco</i> L. is a native plant of Brazil used as a food source and traditionally for the treatment of various diseases. The aim of study was performed the phytochemical analysis by UPLC-DAD-ESI-QTOF-MS/MS, and evaluated acute and repeated dose oral toxicities of the <i>C. icaco</i> L. leaf aqueous extract (AECi). The acute toxicity study was performed using a dose of AECi 2000 mg/kg, while the	<i>Chrysobalanus icaco</i> L.は、ブラジルの原産の植物であり、食料源として、伝統的にさまざまな病気の治療に使用されています。研究の目的は、UPLC-DAD-ESI-QTOF-MS / MS による植物化学分析を行い、 <i>C. icaco</i> L. 葉の水性抽出物 (AECi) の急性および反復投与の経口毒性を評価しました。急性毒性試験は AECi 2000 mg / kg の用量を使用して行われましたが、反復投与毒性試験では、AECi は 100、200 および 400 mg / kg の用量で 28 日間毎日投与されました。動物の行動と死亡率は、試験期間と体重、さらに水と摂食量で観察されました。血液学的、生化学的パ

# Google translation/ AEC Trial

<p>repeated dose toxicity study, the AECi was administered daily at doses of 100, 200 and 400 mg/kg, for 28 days. Behavior and mortality of animals were observed during the test period and body weight, as well water and eating consumption. Hematological, biochemical parameters and histopathological examinations were carried out. Phytochemical analysis of the AECi revealed the presence of flavonoids and tannins. Oral single dose of 2000 mg/kg of AECi resulted in no mortalities or abnormal clinical signs. Studies of repeated dose toxicity promoted a reduction in the body weight of treated animals and an increase of hepatic enzymes alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in both, males and females. Histopathological analyzes showed alterations in the livers of animals treated with AECi. Thus, this study recommends the population take care when using this species, especially during prolonged periods.</p>	<p>ラメーターおよび組織病理学的検査を実施した。AECiの植物化学分析により、フラボノイドとタンニンの存在が明らかになりました。2000 mg / kg のAECiの経口単回投与では、死亡または異常な臨床徴候は生じませんでした。反復投与毒性の研究は、治療された動物の体重の減少と肝酵素アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) とアスパラギン酸の増加を促進しました</p> <p>男性と女性の両方のアミノトランスフェラーゼ (AST)。組織病理学的分析は、AECi で処理された動物の肝臓の変化を示した。したがって、この研究では、この種を使用する場合、特に長期間にわたって、個体群に注意を払うことを推奨しています。</p>
---	---

Research article

## [Safety evaluation of collagenase from \*Streptomyces violaceoruber\*](#)

Koichi Harazono, Yuta Atsumi, Naoki Shirasaka

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
A safety assessment was conducted for microbial collagenase (COL) enzyme	Streptomyces violaceoruber で発現した微生物コラゲナーゼ (COL) 酵素の安全性評価が行われました。

# Google translation/ AETC Trial

<p>expressed in <i>Streptomyces violaceoruber</i>. The acute oral toxicity of COL was examined in Sprague-Dawley rats and the LD<sub>50</sub> of COL via single oral administration to rats was higher than 2000 mg/kg body weight. A 13-week oral gavage study of COL showed no adverse effects due to the enzyme up to a dose of 234.9 mg total organic solids (TOS)/kg body weight per day (NOAEL). A bacterial reverse mutation test showed no mutagenic activity at the highest dose (4698 µg TOS per plate). In the mouse lymphoma TK assay, a positive result was observed at the highest dose of 4698 µg TOS/mL although it had low reproducibility. To confirm the chromosome aberration potential, an <i>in vivo</i> micronucleus test was conducted that demonstrated the lack of mutagenic potential on the bone marrow of rats at doses up to 1879 mg TOS/kg body weight per day. The results of the genotoxicity studies and acute and subchronic rat studies support the safe use in food production of collagenase produced from <i>S. violaceoruber</i>.</p>	<p>COL の急性経口毒性を Sprague-Dawley ラットで調べたところ、ラットへの単回経口投与による COL の LD50 は 2000 mg / kg 体重より高かった。COL の 13 週間の経口強制経口投与試験では、最大 234.9 mg の総有機固形物(TOS)/ kg 体重/日 (NOAEL)までの酵素による有害作用は示されませんでした。細菌の復帰突然変異試験では、最高用量(プレートあたり 4698 µgTOS)で突然変異誘発活性は示されなかった。マウスリンパ腫 TK アッセイでは、再現性は低いものの、最高用量 4698 µgTOS / mL で陽性結果が観察されました。染色体異常の可能性を確認するために、1 日あたり 1879 mg TOS / kg 体重までの用量でラットの骨髓に変異原性の可能性がないことを示す <i>in vivo</i> 小核試験が行われた。遺伝毒性試験および急性および亜慢性ラット試験の結果は、<i>S. violaceoruber</i> から生産されるコラゲナーゼの食品生産における安全な使用をサポートしています。</p>
---	--

Research article

## [Use of toxicokinetic data for afidopyropen to determine the dose levels in developmental toxicity studies](#)

Anne E. Loccisano, James Bus, Bhaskar Gollapudi, Brandy Riffle, ... Eric Fabian

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

# Google translation/ AETC Trial

Original	Google translation
<p>Afidopyropen is an insecticide that acts as a TRPV channel modulator in chordotonal organs of target insects and has been assessed for a wide range of toxicity endpoints including developmental toxicity in rats and rabbits. The GLP developmental toxicity study in rabbits did not produce evidence of maternal or fetal toxicity at the highest dose tested (32 mg/kg/day) but pharmacokinetics (PK) in pregnant rabbits in this study exhibited onset of PK nonlinearity from 5 mg/kg/day on, as measured by plasma <math>C_{max}</math> and AUC. The NOAEL (32 mg/kg/day) is 9000X higher than maximum expected human dietary exposures to afidopyropen; the dose range where nonlinear PK were observed (5–15 mg/kg/day) is 1400–4200X higher. As nonlinearity occurred between 5 and 15 mg/kg/day, 32 mg/kg/day is concluded to be a sufficiently high dose (kinetically derived maximum dose) for a prenatal developmental toxicity study. As recognized by regulatory dose–selection guidance, onset of saturated PK is evidence of excessive biological stress to test animals rendering any effects at such doses of questionable relevance for human risk assessment. These data demonstrate that consideration of PK is critical for improving the dose–selection in developmental toxicity studies to</p>	<p>アフィドピロペン、標的昆虫の脊索器官で TRPV チャンネルモジュレーターとして機能する殺虫剤であり、ラットおよびウサギの発生毒性を含む幅広い毒性エンドポイントについて評価されています。ウサギの GLP 発生毒性試験では、試験した最高用量 (32 mg / kg / 日) で母体または胎児の毒性の証拠は得られなかったが、この試験の妊娠ウサギの薬物動態 (PK) は 5 mg / kg から PK 非線形性の発症を示した/日、血漿 <math>C_{max}</math> および AUC で測定。NOAEL (32 mg / kg / 日) は、アフィドピロペンへのヒトの予想される最大の暴露量よりも 9000 倍高い。非線形 PK が観察された用量範囲 (5~15 mg / kg / 日) は、1400~4200 倍高くなっています。非線形性が 5~15 mg / kg / 日で発生したため、32 mg / kg / 日は出生前発生毒性試験に十分な高用量 (動的に導出された最大用量) であると結論付けられています。規制の用量選択ガイダンスで認識されているように、飽和 PK の発症は、動物を試験するための過度の生物学的ストレスの証拠であり、ヒトのリスク評価に関連性のある疑わしい用量で影響を与えます。これらのデータは、PK の考慮が、動物毒性試験のヒト関連性を高めるために発生毒性試験における用量選択を改善するために重要であることを示している。</p>



# Google translation/AETC Trial

enhance human relevance of animal toxicity studies.	
---	--

Research article

## Risk assessment implications of site-specific oral relative bioavailability factors and dermal absorption fractions for polycyclic aromatic hydrocarbons in surface soils impacted by clay silt target fragments

Joseph T. Haney, Norman D. Forsberg, Glenn C. Hoeger, Brian H. Magee, Anita K. Meyer

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
Risk assessment conclusions for a site may differ when using site-specific versus default values for the relative bioavailability factor (RBAF) and dermal absorption fraction (ABS.d), because these inputs affect both surface soil screening levels and risk/hazard estimates. Indeed, our case study demonstrates that different conclusions may be reached as to regulatory need for remedial action to protect human health when evaluating soil sampling data for seven carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) using site-specific versus default TCEQ and USEPA residential soil screening levels. Use of site-specific RBAF and ABS.d values increased carcinogenicity-based TCEQ and USEPA surface soil screening levels for PAHs by 4.4- and 6-fold on average, respectively. Soil screening levels for PAHs were more sensitive to changes in ingestion	相対バイオアベイラビリティ係数(RBAF)と皮膚吸収率(ABS.d)にサイト固有の値とデフォルト値を使用する場合、これらの入力値は表面の土壌スクリーニングレベルとリスク/ハザード推定の両方に影響するため、サイトのリスク評価の結論は異なる場合があります。実際、私たちのケーススタディは、サイト固有のデフォルトのTCEQとUSEPAの住宅土壌スクリーニングレベルを使用して7つの発がん性多環芳香族炭化水素(PAH)の土壌サンプリングデータを評価すると、人間の健康を保護するための是正措置の規制上の必要性に関して異なる結論に達する可能性があることを示しています。部位固有のRBAFとABS.dの値を使用すると、発がん性に基づくTCEQとUSEPAの表層土壌スクリーニングレベルでPAHがそれぞれ平均4.4倍と6倍増加しました。PAHの土壌スクリーニングレベルは、皮膚暴露経路パラメーターの変化よりも摂取暴露経路パラメーターの変化に敏感でした。したがって、サイト固有のRBAFとABS.dの情報は、PAHの影響を受けるサイトでの化学物質のスクリーニングに重要な意味を持ち、さらに、デフォルトのRBAFとRBAFに基づく推定と比較して、不確実性の低い土壌のPAHによってもたらされるリスク/ハザードのより現実的な推定を提供します。ABS.d値。

# Google translation/AETC Trial

exposure route parameters than to changes in dermal exposure route parameters. Accordingly, site-specific RBAF and ABS.d information has important implications for screening chemicals at PAH-impacted sites, and in addition provides more realistic estimates of risks/hazards posed by PAHs in soil with reduced uncertainty compared to estimates based on default RBAF and ABS.d values. Although default values are generally deemed acceptable by regulatory agencies, use of risk/hazard estimates based on these default values may compel insufficiently justified remedial action in some instances.	デフォルト値は通常、規制当局によって許容可能であると見なされますが、これらのデフォルト値に基づくりスク/ハザード推定の使用は、場合によっては正当化が不十分な是正措置を余儀なくさせる可能性があります。
--	---

Research article

## Comparison of threshold of toxicological concern (TTC) values to oral reference dose (RfD) values

Ly L. Pham, Susan J. Borghoff, Chad M. Thompson

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
Thousands of chemicals have limited, or no hazard data readily available to characterize human risk. The threshold of toxicological concern (TTC) constitutes a science-based tool for screening level risk-based prioritization of chemicals with low exposure. Herein we compare TTC values to more rigorously derived reference dose (RfD) values for 288 chemicals in the U.S.	数千の化学物質は、人間のリスクを特徴付けるために容易に利用できる危険データが限られているか、またはありません。毒性学的懸念の閾値(TTC)は、曝露量の少ない化学物質のリスクベースの優先順位付けをスクリーニングするための科学ベースのツールを構成します。ここでは、TTC 値を、米国環境保護庁 (US EPA) の統合リスク情報システム (IRIS) データベースにある 288 種類の化学物質のより厳密に導出された参照用量 (RfD) 値と比較します。Cramer デシジョンツリーと Kroes 階層型デシジョンツリーアプロー

# Google translation/ AETC Trial

<p>Environmental Protection Agency's (US EPA) Integrated Risk Information System (IRIS) database. Using the Cramer decision tree and the Kroes tiered decision tree approaches to determine TTC values, the TTC for the majority of these chemicals were determined to be lower than their corresponding RfD values. The ratio of <math>\log_{10}(\text{RfD}/\text{TTC})</math> was used to measure the differences between these values and the mean ratio for the substances evaluated was <math>\sim 0.74</math> and <math>\sim 0.79</math> for the Cramer and Kroes approach, respectively, when considering the Cramer Classes only. These data indicate that the RfD values for Cramer Class III compounds were, on average, <math>\sim 6</math>-fold higher than their TTC value. These analyses indicate that provisional oral toxicity values might be estimated from TTCs in data-poor or emergency situations; moreover, RfD values that are well below TTC values (e.g., 2 standard deviations below the <math>\log_{10}(\text{Ratio})</math>) might be overly conservative and targets for re-evaluation.</p>	<p>チを使用して TTC 値を決定すると、これらの化学物質の大部分の TTC は、対応する RfD 値よりも低くなると決定されました。これらの値の差を測定するために <math>\log_{10}(\text{RfD} / \text{TCC})</math> の比率が使用され、評価された物質の平均比率は、Cramer クラスのみを考慮した場合、Cramer および Kroes アプローチでそれぞれ <math>\sim 0.74</math> および <math>\sim 0.79</math> でした。これらのデータは、クラマールクラス III 化合物の RfD 値が、平均して、TTC 値の約 6 倍高いことを示しています。これらの分析は、暫定的な経口毒性値がデータの乏しい状況や緊急事態における TTC から推定される可能性があることを示しています。さらに、TTC 値を十分に下回る RfD 値（たとえば、<math>\log_{10}(\text{Ratio})</math> を下回る 2 標準偏差）は、過度に保守的であり、再評価のターゲットになる可能性があります。</p>
--	---

Research article

## [Cyto-genotoxic evaluation of novel anti-tubercular copper \(II\) complexes containing isoniazid-based ligands](#)

Nathália Ferreira Fregonezi, Fabiana Aparecida de Souza, Nadia Andrade Aleixo, Pietra Stefany da Silva Gomes, ... Flavia Aparecida Resende

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

# Google translation/AETC Trial

Original	Google translation
<p>Considering the promising previous results of Cu (II) complexes with isoniazid active ligand against <i>Mycobacterium tuberculosis</i>, the main causative agent of tuberculosis, novel biological assays evaluating its toxicogenic potential were performed to ensure the safe use. The genotoxicity/mutagenicity of the complexes <math>\text{CuCl}_2(\text{INH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}</math> (<b>I1</b>), <math>\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{INH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}</math> (<b>I2</b>) and <math>\text{Cu}(\text{NCO})_2(\text{INH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}</math> (<b>I3</b>) was evaluated by the Comet, Micronucleus-cytome and <i>Salmonella</i> microsome (Ames test) assays. The cell viability using resazurin assay indicated that <b>I1</b>, <b>I2</b> e <b>I3</b> had moderate to low capacity to reduce the viability of colorectal cells (Caco-2), liver cells (HepG2), lung cells (GM 07492-A and A549) and endothelial cells (HU-VE-C). On genotoxicity/mutagenicity, <b>I1</b> complex did not induce sizable levels of DNA damage in HepG2 cells (Comet assay), and gene (Ames test) and chromosomal (Micronucleus-cytome assay) mutations. Already, <b>I2</b> and <b>I3</b> complexes were considered mutagenic in the highest concentrations used. In light of the above, these results contribute to valuable data on the safe use of Cu(II) complexes. Considering the absence of mutagenicity and cytotoxicity of <b>I1</b>, this complex is a potential candidate for the</p>	<p>結核の主な原因物質である結核菌に対するイソニアジド活性リガンドとの銅(II)錯体の有望な以前の結果を考慮して、その毒性原性の可能性を評価する新しい生物学的アッセイを実施して、安全な使用を確保しました。複合体 <math>\text{CuCl}_2(\text{INH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}</math> (<b>I1</b>)、<math>\text{Cu}(\text{NCS})_2(\text{INH})_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}</math> (<b>I2</b>) および <math>\text{Cu}(\text{NCO})_2(\text{INH})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}</math> (<b>I3</b>) の遺伝毒性/変異原性が彗星によって評価されました、小核サイトームおよびサルモネラマイクロソーム (エイムス試験) アッセイ。レサズリンアッセイを使用した細胞生存率は、<b>I1</b>、<b>I2</b> e <b>I3</b> が、結腸直腸細胞 (Caco-2)、肝細胞 (HepG2)、肺細胞 (GM 07492-A および A549) および内皮細胞の生存率を低下させる中程度から低容量を示した (HU-VE-C)。遺伝毒性/変異原性については、<b>I1</b> 複合体は、HepG2 細胞 (コメットアッセイ)、および遺伝子 (エイムステスト) と染色体 (小核サイトームアッセイ) の変異でかなりのレベルの DNA 損傷を誘発しませんでした。すでに、<b>I2</b> および <b>I3</b> 複合体は、使用された最高濃度で変異原性があると見なされていました。上記に照らして、これらの結果は、Cu(II) 錯体の安全な使用に関する貴重なデータに貢献しています。<b>I2</b> と <b>I3</b> の使用には注意が必要ですが、この複合体は、<b>I1</b> の変異原性と細胞毒性がないことを考えると、結核治療のための新薬開発の潜在的な候補です。</p>

# Google translation/AETC Trial

development of a new drug to the treatment tuberculosis, while **I2** and **I3** require caution in its use.

Research article

## Cell proliferation analysis is a reliable predictor of lack of carcinogenicity: Case study using the pyrethroid imiprothrin on lung tumorigenesis in mice

Kensuke Kawamoto, Keiko Ogata, Hiroyuki Asano, Kaori Miyata, ... Tomoya Yamada

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
<p>In the mouse carcinogenicity study, an apparent increase in lung adenocarcinoma was observed in male mice at 7000 ppm. Based on the overall evaluation of toxicology, oncology, pathology and statistics, we concluded that the apparent increase in lung tumors is not relevant for evaluation of carcinogenicity of imiprothrin (Regul Toxicol Pharmacol, 105, 1–14, 2019). To investigate whether imiprothrin has any mitogenic effect on mouse Club cells, the present study examined its effects on replicative DNA synthesis of Club cells and lung histopathology in male mice treated with imiprothrin for 7 days at 3500 and 7000 ppm in the diet. Isoniazid, a known mouse lung mitogen and tumor inducer, was also examined at 1000 ppm in the diet as a positive control of Club cell mitogenesis and morphological changes. Neither imiprothrin nor isoniazid caused any necrotic changes in lung by light or</p>	<p>マウスの発がん性試験では、7000 ppm の雄マウスで肺腺癌の明らかな増加が観察された。毒物学、腫瘍学、病理学および統計学の全体的な評価に基づいて、肺腫瘍の明らかな増加はイミプロトリンの発がん性の評価には関係がないと結論付けました (Regul Toxicol Pharmacol, 105, 1–14, 2019)。イミプロスリンがマウス Club 細胞にマイトジェン効果を持っているかどうかを調査するために、本研究では、3500 および 7000 ppm の食餌で 7 日間イミプロスリンを投与した雄マウスの Club 細胞の複製 DNA 合成と肺組織病理学への影響を調べました。既知のマウス肺マイトジェンおよび腫瘍誘導物質であるイソニアジドも、クラブ細胞の有糸分裂と形態学的変化のポジティブコントロールとして、食餌中 1000 ppm で検査されました。イミプロトリンもイソニアジドも、光学または電子顕微鏡による肺の壊死性変化を引き起こさなかった。イソニアジド群の BrdU 標識指数には統計的に有意な増加がありましたが、イミプロトリン群のプロモデオキシウリジン (BrdU) 標識指数には増加は観察されませんでした。これらの調査結果は、イミプロスリンがマウスクラブ細胞の増殖や形態学的変化を誘発しないことを示しており、上記の以前の結論を裏付けています。したがって、イミプロトリンは発がん性物質として分類されるべきではない。さらに、この研究は、細胞増殖に</p>

# Google translation/AETC Trial

electron microscopy. There were no increases observed in the bromodeoxyuridine (BrdU) labeling index in the imiprothrin groups, while there was a statistically significant increase in the BrdU labeling index in the isoniazid group. These findings demonstrate that imiprothrin does not induce mouse Club cell proliferation or morphologic changes, supporting our previous conclusion described above. Thus, imiprothrin should not be classified as a carcinogen. Furthermore, this study indicates that short-term studies focusing on cell proliferation can be reliable for predicting a lack of carcinogenic potential of test chemicals.	焦点を当てた短期間の研究が、試験化学物質の発がん性の欠如を予測するのに信頼できる可能性があることを示しています。
---	--

Research article

## Nonclinical safety assessment of repeated administration and biodistribution of a novel rabies self-amplifying mRNA vaccine in rats

Alan Stokes, Johanne Pion, Ornella Binazon, Benoit Laffont, ... Luis-Alexander Rodriguez

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
The novel self-amplifying mRNA (SAM) technology for vaccines consists of an engineered replication-deficient alphavirus genome encoding an RNA-dependent RNA polymerase and the gene of the target antigen. To validate the concept, the rabies glycoprotein G was chosen as antigen. The delivery	ワクチン用の新規自己増幅 mRNA (SAM) テクノロジーは、RNA 依存性 RNA ポリメラーゼと標的抗原の遺伝子をコードする、遺伝子操作された複製欠損アルファウイルスゲノムで構成されています。コンセプトを検証するために、狂犬病糖タンパク質 G が抗原として選択されました。このワクチンのデリバリーシステムはカチオン性ナノエマルジョンでした。



# Google translation/AETC Trial

system for this vaccine was a cationic nanoemulsion.

To characterize the local tolerance, potential systemic toxicity and biodistribution of this vaccine, two nonclinical studies were performed. In the repeated dose toxicity study, the SAM vaccine was administered intramuscularly to rats on four occasions at two-week intervals followed by a four-week recovery period. SAM-related changes consisted of a transient increase in neutrophil count, alpha-2-macroglobulin and fibrinogen levels. Transient aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase increases were also noted in females only. At necropsy, observations related to the elicited inflammatory reaction, such as enlargement of the draining lymph nodes were observed that were almost fully reversible by the end of the recovery period.

In the biodistribution study, rats received a single intramuscular injection of SAM vaccine and then were followed until Day 60. Rabies RNA was found at the injection sites and in the draining lymph nodes one day after administration, then generally decreased in these tissues but remained detectable up to Day 60. Rabies RNA was also transiently found in blood, lungs, spleen and liver. No microscopic changes in the brain and spinal cord

このワクチンの局所耐性、潜在的な全身毒性および体内分布を特徴付けるために、2つの非臨床試験が実施されました。反復投与毒性試験では、SAM ワクチンを2週間間隔で4回ラットに筋肉内投与し、その後4週間の回復期間を設けました。SAM 関連の変化は、好中球数の一時的な増加、アルファ2マクログロブリンおよびフィブリノーゲンレベルで構成されていました。一過性アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼおよびアラニンアミノトランスフェラーゼの増加も女性のみで認められました。剖検では、回復期間の終わりまでにほぼ完全に可逆的であった流入リンパ節の拡大などの誘発された炎症反応に関連する観察が観察された。

生体内分布研究では、ラットはSAM ワクチンの筋肉内注射を1回受けた後、60日目まで追跡されました。狂犬病RNAは、注射1日目と流入リンパ節で見つかり、投与後1日で見つかりました。狂犬病RNAは、血液、肺、脾臓、肝臓にも一過性に検出されました。脳および脊髄の微視的变化は記録されなかった。

結論として、これらの結果は、狂犬病SAM ワクチンが動物によって十分に許容され、臨床開発プログラムをサポートすることを示しました。

# Google translation/ AETC Trial

were recorded. In conclusion, these results showed that the rabies SAM vaccine was well-tolerated by the animals and supported the clinical development program.	
---	--

Research article

## Short-term toxicogenomics as an alternative approach to chronic *in vivo* studies for derivation of points of departure: A case study in the rat with a triazole fungicide

Jessica LaRocca, Eduardo Costa, Shreedharan Sriram, Bethany R. Hannas, Kamin J. Johnson

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
The derivation of an apical endpoint point of departure (POD) from animal-intensive testing programs has been the traditional cornerstone of human health risk assessment. Replacement of <i>in vivo</i> chronic studies with novel approaches, such as toxicogenomics, holds promise for future alternative testing paradigms that significantly reduce animal testing. We hypothesized that a toxicogenomic POD following a 14 day exposure in the rat would approximate the most sensitive apical endpoint POD derived from a battery of chronic, carcinogenicity, reproduction and endocrine guideline toxicity studies. To test this hypothesis, we utilized myclobutanil, a triazole fungicide, as a model compound. In the 14 day study, male rats were administered 0 (vehicle),	動物を集中的に使用する検査プログラムからの頂端の終点(POD)の導出は、人間の健康リスク評価の伝統的な土台となっています。生体内慢性試験をトキシコゲノミクスなどの新しいアプローチで置き換えることは、動物実験を大幅に削減する将来の代替試験パラダイムの可能性を秘めています。ラットにおける14日間の暴露後のトキシコゲノミクスPODは、一連の慢性、発がん性、生殖および内分泌ガイドライン毒性試験から得られた最も敏感な先端エンドポイントPODに近いと仮定しました。この仮説を検証するために、トリアゾール系殺菌剤であるマイクロブタニルをモデル化合物として利用しました。14日間の試験では、雄ラットに経口投与により0(ビヒクル)、30、150、または400 mg / kg / dayのシクロブタニルを投与しました。評価されたエンドポイントには、従来の頂端、ホルモン、および肝臓と精巣のトランスクリプトーム(全ゲノムRNAシーケンス)データが含まれていました。トランスクリプトームデータから、肝臓と精巣の生物学的効果のPOD(BEPOD)値が導き出されました。14日間のシクロブタニル暴露により、肝臓重量

# Google translation/AETC Trial

30, 150, or 400 mg/kg/day myclobutanil via oral gavage. Endpoints evaluated included traditional apical, hormone, and liver and testis transcriptomic (whole genome RNA sequencing) data. From the transcriptomic data, liver and testis biological effect POD (BEPOD) values were derived. Myclobutanil exposure for 14 days resulted in increased liver weight, altered serum hormones, liver histopathology, and differential gene expression in liver and testis. The liver and testis BEPODs from the short-term study were 22.2 and 25.4 mg/kg/day, respectively. These BEPODs were approximately an order of magnitude higher than the most sensitive apical POD identified from the two year cancer bioassay based on testis atrophy (1.4 mg/kg/day). This study demonstrates the promise of using a short-term study BEPOD to derive a POD for human health risk assessment while substantially reducing animal testing.	の増加、血清ホルモンの変化、肝臓の組織病理学、および肝臓と精巣における遺伝子発現の差異が生じました。短期試験の肝臓および精巣の BEPOD は、それぞれ 22.2 および 25.4 mg / kg / 日でした。これらの BEPOD は、精巣萎縮に基づく 2 年間のがんバイオアッセイ (1.4 mg / kg / 日) から特定された最も感度の高い頂端 POD よりも約 1 桁高かった。この試験は、短期試験 BEPOD を使用して、動物実験を大幅に削減しながら、人間の健康リスク評価のための POD を導き出す可能性を示しています。
---	--

## Short Communication

### [A commentary on some epidemiology data for chlorpyrifos](#)

Michael Dourson, Bernard Gadagbui, Chijioke Onyema, Patricia McGinnis

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
Extensive animal and human studies on chlorpyrifos (CPF) point to changes in a	クロルピリホス (CPF) に関する広範な動物および人間の研究では、血液酵素の変化が最初の生物学的

# Google translation/AETC Trial

<p>blood enzyme as its first biological effect, and governments and health groups around the world have used this effect in the determination of its safe dose. Preventing this first biological effect, referred to in risk assessment parlance as the critical effect, is part and parcel of chemical regulation in general and of CFP specifically. Rauh et al. (2011), one of the published studies from the Columbia Center for Children's Environmental Health (CCCEH), reported evidence of deficits in Working Memory Index and Full-Scale IQ in children at 7 years old as a function of prenatal CPF exposures that are much lower than levels causing cholinesterase inhibition. Since the raw data on which Rauh et. al. (2011) publicly-funded (in part) findings were based have not been made available despite repeated requests, we show extracted data in Fig. 1A and 1E of Rauh et al. (2011), and plotted these extracted data as response versus log dose, a common risk assessment approach. Surprisingly, a significant portion of the data stated to be available in Rauh et al. (2011) were not found in these published figures, perhaps due to data point overlay. However, the reported associations of chlorpyrifos levels with Working Memory and Full Scale IQ were also not replicated in our analysis due perhaps to this missing data. Multiple requests were made to Rauh et al.</p>	<p>効果であることが示されており、世界中の政府や健康団体が安全な用量の決定にこの効果を使用しています。リスク評価の用語ではクリティカルな効果と呼ばれるこの最初の生物学的効果を防ぐことは、一般的な化学物質規制、特に CFP の一部です。Rauh ら。(2011)、コロンビア環境センター(CCCEH)から発表された研究の 1 つは、7 歳の子どものワーキングメモリーインデックスとフルスケール IQ の欠損の証拠を、出生前 CPF 曝露の関数として報告しました。コリンエステラーゼ阻害を引き起こすレベルよりも低い。Rauh らの生データ以来。al. (2011) 公的資金による(部分的に)所見は、繰り返しの要求にもかかわらず利用可能になっていないことに基づいて、抽出されたデータを Rauh らの図 1A および 1E に示します。(2011)、およびこれらの抽出されたデータを、一般的なリスク評価アプローチである応答対ログ用量としてプロットしました。驚くべきことに、データのかなりの部分が Rauh et al. (2011) は、おそらくデータポイントオーバーレイが原因で、これらの公開された図には見つかりませんでした。ただし、クロルピリホスレベルとワーキングメモリおよびフルスケール IQ との報告された関連性も、おそらくこのデータが欠落しているため、分析では再現されませんでした。Rauh らに複数のリクエストが行われました。(2011) 一部、公的資金による研究からのデータへのアクセスのため、確認を試みることができます。この一般的なデータの欠如と他の研究におけるコリン作動性反応との矛盾は、データの透明性の欠如に関する懸念を引き起こします。</p>
---	---

# Google translation/AETC Trial

(2011) for access to data from this, in part, publicly funded study, so that confirmation could be attempted. This general lack of data and inconsistency with cholinergic responses in other researches raises concerns about the lack of data transparency.

Short communication

## **“Natural” is not synonymous with “Safe”: Toxicity of natural products alone and in combination with pharmaceutical agents**

Tyler E. Gaston, Donna L. Mendrick, Mary F. Paine, Amy L. Roe, Catherine K. Yeung

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
During the 25 years since the US Congress passed the Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA), the law that transformed the US Food and Drug Administration's (FDA's) authority to regulate dietary supplements, the dietary supplement market has grown exponentially. Retail sales of herbal products, a subcategory of dietary supplements, have increased 83% from 2008 to 2018 (\$4.8 to \$8.8 billion USD). Although consumers often equate “natural” with “safe”, it is well recognized by scientists that constituents in these natural products (NPs) can result in toxicity. Additionally, when NPs are co-consumed with pharmaceutical agents, the precipitant NP can alter drug disposition and drug delivery, thereby enhancing or reducing	米国議会が栄養補助食品の健康と教育法 (DSHEA) (栄養補助食品を規制する米国食品医薬品局 (FDA) の権限を改正した法律) を可決してから 25 年間、栄養補助食品市場は指数関数的に成長しました。栄養補助食品のサブカテゴリであるハーブ製品の小売売上高は、2008 年から 2018 年にかけて 83% 増加しました (48 億ドルから 88 億ドル)。消費者はしばしば「自然」を「安全」と同等視しますが、これらの天然物 (NP) の成分が毒性をもたらす可能性があることは科学者によく認識されています。さらに、NP が医薬品と一緒に消費されると、沈殿剤 NP は薬物の体内動態と薬物送達を変化させ、それによって目的の薬物の治療効果を増強または低減できます。NP が広く使用されているため、これらの影響は過小評価される可能性があります。私たちは、2019 年 3 月 12 日の毒素学会の年次総会で発表されたシンポジウムの概要を紹介します。シンポジウムでは、NP 単独および薬物との組み合わせによる潜在的な毒性について議論しました。

# Google translation/AETC Trial

the therapeutic effect of the object drug(s). With the widespread use of NPs, these effects can be underappreciated. We present a summary of a symposium presented at the Annual Meeting of the Society of Toxicology 2019 (12 March 2019) that discussed potential toxicities of NPs alone and in combination with drugs.

Review article

## [An analysis of the setting of the acute reference dose \(ARfD\) for pesticides in Europe](#)

Mary Moxon, Christian Strupp, Manoj Aggarwal, Jenny Odum, ... Jyotigna Mehta

Reg. Toxicol. Pharmacol., 2020; 113:

Original	Google translation
<p>To protect human health, acute reference values have been established for pesticides which have the potential to cause a toxic effect after acute human exposure. These values are used to identify exposure levels below which there is no appreciable risk.</p> <p>Comprehensive reference documents, including OECD criteria, are available to aid identification of relevant toxicological endpoints. Within Europe, there is a concern that the identification process is inconsistent and unnecessarily conservative such that safe products with no established human health risk are being restricted. For this reason, the basis for the setting of an acute reference dose</p>	<p>人の健康を保護するために、人への急性暴露後に毒性作用を引き起こす可能性のある農薬の急性基準値が確立されています。これらの値は、それを下回ると認識可能なリスクが発生しない曝露レベルを識別するために使用されます。関連する毒性学的エンドポイントの特定を支援するために、OECD 基準を含む包括的な参照文書が利用可能です。ヨーロッパでは、同定プロセスに一貫性がなく、不必要に保守的であるため、人の健康リスクが確立されていない安全な製品が制限されているという懸念があります。このため、毒性のエンドポイントがどのように選択されるかをよりよく理解するために、130 種類の農薬について急性参照用量 (ARfD) の設定の根拠が調査されました。調査により、ほとんどの ARfD は反復投与試験に由来し、出生前発生毒性試験の代表が多すぎることが示された。ウサギの発生毒性試験に由来する ARfD が、母体への急性影響に関して控えめに、そしてしばしば不適切に設定されているという明確な証拠があり</p>



# Google translation/ AERC Trial

<p>(ARfD) has been investigated for 130 pesticides to better understand how the toxicological endpoints are selected. The investigation has shown that most ARfDs are derived from repeat dose studies and that there is an over-representation of prenatal developmental toxicity studies. There is clear evidence that ARfDs derived from rabbit developmental toxicity studies are set over conservatively with regard to acute maternal effects and often inappropriately. To facilitate an improved system, refinements to the existing process are recommended, the use of maternal data in the rabbit as the basis for deriving an ARfD is critically evaluated and a new, more pragmatic approach to ARfD derivation is proposed.</p>	<p>ます。システムの改善を促進するために、既存のプロセスの改良が推奨されます。ARfDを導出するための基礎としてのウサギの母体データの使用が批判的に評価され、ARfD導出への新しい、より実用的なアプローチが提案されます。</p>
---	---